

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

CLINIQUE PSYCHIATRIQUE

Directeur: Professeur Dr H. Steck

Observation de plusieurs cas de maladie d'Alzheimer dans une famille

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de
Docteur en médecine

par

Aline Buttica

Médecin diplômé de la Confédération suisse

La Chaux-de-Fonds
Arts graphiques Fiedler S. A.

1947

**Observation
de plusieurs cas
de maladie d'Alzheimer
dans une famille**

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

CLINIQUE PSYCHIATRIQUE

Directeur: Professeur Dr H. Steck

Observation de plusieurs cas de maladie d'Alzheimer dans une famille

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de
Docteur en médecine

par

Aline Buttica

Médecin diplômé de la Confédération suisse

La Chaux-de-Fonds

Arts graphiques Fiedler S. A.

1947

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

Faculté de Médecine

Le Conseil de la faculté de Médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs STECK et BOVEN, et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

« Une famille d'Alzheimer »

présentée par Mademoiselle ALINE BUTTICAZ, pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 18 juillet 1947.

Le Doyen :

W. DECKER.

A mes parents.

*Qu'il nous soit permis d'assurer ici de notre très
vive reconnaissance*

*Monsieur le professeur Hans STECK
pour la bienveillance qu'il nous a montrée dans
l'élaboration de notre travail.*

*Nous exprimons aussi nos remerciements à
Monsieur le professeur BOVEN
qui a bien voulu juger cet ouvrage.*

INTRODUCTION

Observé pour la première fois par Alzheimer en 1906, le syndrome auquel Kræpelin donna quelques années plus tard le nom de « maladie d'Alzheimer » fut abondamment décrit depuis lors par maints auteurs (allemands d'abord et principalement, puis français aussi à partir de 1913), au double point de vue clinique et anatomo-pathologique. La pathogénie de cette affection par contre est encore des plus obscures, comme du reste celle des démences séniles, et a été peu étudiée. Ce n'est que dans ces dernières années que l'on a insisté sur le rôle du facteur héréditaire dans la genèse de la maladie d'Alzheimer, alors qu'il était bien connu pour les démences séniles.

Si Jean Lhermitte pouvait écrire tout récemment : « Les démences abiotrophiques ou dystrophiques dont les lésions se limitent au tissu ectodermique ou neuro-épithélial apparaissent à la lumière des recherches sur la génétique conditionnées par l'hérédité : qu'il s'agisse de démence banale, de maladie de Pick ou d'Alzheimer, l'anamnèse permet de retrouver le plus souvent l'incidence de perturbations psychiques analogues parmi les ascendants ou les collatéraux des malades atteints. A la manière du tremblement dit sénile la plupart des démences du vieillard ou de la présénilité rentrent ainsi dans le cadre des affections hérédo-dégénératives », il faut reconnaître cependant que la littérature concernant la maladie d'Alzheimer n'est pas riche en observations de cas héréditaires.

C'est pourquoi il nous a paru utile de publier nos observations, qui relatent quatre cas de maladie d'Alzheimer s'étendant sur trois générations.

Mais auparavant, qu'il nous soit permis de faire un rapide résumé de nos connaissances actuelles sur la maladie ou le « syndrome d'Alzheimer », comme préfèrent l'appeler certains auteurs.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0006

A. HISTORIQUE

Au congrès des psychiatres de l'Allemagne du sud-ouest, en novembre 1906, A. Alzheimer rapportait une observation anatomo-clinique nouvelle d'un cas de démence organique apparue à l'âge présénile et présentant à l'autopsie des altérations cérébrales non encore observées jusqu'alors. Cette étude constitue encore aujourd'hui la meilleure description, tant clinique qu'histologique, que l'on ait donné de l'entité morbide que Kræpelin le premier, dans son traité de psychiatrie de 1910, dénomma «maladie d'Alzheimer».

En 1909, Perusini, un élève d'Alzheimer, publia trois cas fort bien étudiés, rappelant en tous points le syndrome décrit par son maître. En 1911, Alzheimer lui-même reprend la description d'un cas et exprime clairement son opinion sur la place nosographique qui revient à la maladie. «Ce sont des psychoses séniles, des formes typiques de la démence sénile». En effet, comme le dit Alzheimer : «on y trouve tous les éléments altérés de la même façon que dans la démence sénile, mais dans ce cas, les altérations dépassent en intensité celles que l'on rencontre dans la démence sénile.» (Loc. cit. page 377).

Cette opinion n'est pas celle de Bielschowski et Schnitzler (1911), Lafora (1912), Sterz (1921), Urechia et Danetz (1924) et beaucoup d'autres auteurs allemands qui, dans les années suivantes, s'efforcèrent par des descriptions cliniques et anatomiques, d'apporter leur contribution au «problème de l'Alzheimer». Kehrer pouvait écrire en 1921, dans un aperçu des travaux antérieurs concernant la maladie d'Alzheimer : «Il règne actuellement sur la place que doit occuper la maladie d'Alzheimer dans le cadre des processus organiques de la sénilité une obscurité presque plus grande qu'au temps des premières observations!»

En France, c'est en 1913 que, pour la première fois, Bessières dans une « revue analytique » attire l'attention sur la maladie d'Alzheimer. Puis paraissent les intéressants travaux de Simchowicz, en 1914, qui démontrent que les plaques ou tourbillons de Redlich, rencontrés dans l'Alzheimer et dont O. Fischer voulait faire l'apanage de la presbyophrénie, ne sont pas caractéristiques d'une forme morbide, mais de la sénilité en général, d'où le nom que leur attribue Simchowicz de « plaques séniles ». C'est lui aussi qui établit, sur la foi de nombreuses et consciencieuses observations, « l'indice sénile » permettant, selon lui, par l'étude de la répartition des plaques séniles dans les différentes zones de l'écorce cérébrale, de différencier histologiquement les démences séniles de la maladie d'Alzheimer.

Truelle, Lhermitte et Cuel, dans les années suivantes, publièrent en France plusieurs cas d'Alzheimer, Cuel faisant de cette maladie le sujet d'une thèse en 1922.

Dans les pays anglo-saxons, en 1913 déjà, Barrett publiait « un cas de maladie d'Alzheimer avec des troubles neurologiques inaccoutumés » dans le sens d'une spasticité rappelant celle de la sclérose latérale amyotrophique, cas que l'on doit rapprocher des études toutes récentes de Rotschild (1934), Gerstmann, Sträussler et Scheinker (1936), Marchand (1937), Spatz (1938), von Braunmühl (1939) et van Bogært et collaborateurs (1940), qui tendent à faire rentrer la maladie d'Alzheimer non dans la démence sénile, mais dans les dégénérescences systématiques héréditaires du système nerveux central, au même titre que les amyotrophies spinale et bulbaire, les atrophies cérébelleuses, la chorée de Huntington, etc.

Ce n'est cependant que depuis 1930 environ que les « Anglais commencent à s'intéresser à l'Alzheimer » comme le notait Grünthal en 1933, à propos d'une discussion à la section de neurologie de l'Académie de médecine à Londres, sur les symptômes des démen-

ces préséniles. Mais pour avoir été plus lents à s'y intéresser, les Anglo-saxons n'en sont que plus pressés maintenant d'apporter leur contribution à l'étude de la maladie d'Alzheimer, et c'est à eux que l'on doit actuellement la plupart des travaux sur l'hérédité de l'Alzheimer, comme nous le verrons plus loin.

Il est impossible de citer tous les auteurs d'études cliniques et anatomiques de la maladie d'Alzheimer :

Lafora en 1911 en relève quatre cas dans la littérature à part les cas d'Alzheimer lui-même.

Simchowicz en 1914 énumère onze cas décrits dans la littérature jusqu'alors.

Selon Grünthal en 1925, le nombre des cas publiés et étudiés au point de vue histologique ne dépasse guère la vingtaine. Il en ajoute dans son travail treize nouveaux.

Krapf en 1931 fait un résumé des trente-trois « cas d'Alzheimer certains » de la littérature, dans lesquels sont compris les treize cas de Grünthal.

Depuis lors, le nombre des publications a certainement doublé, et cependant la maladie d'Alzheimer reste une maladie rare, puisque la statistique indique dans les asiles huit cas d'Alzheimer et de Pick pour dix mille malades mentaux (Kehrer 1939), et ce n'est qu'en confrontant et en accumulant le plus grand nombre possible d'observations isolées qu'on parviendra enfin à fixer les cadres et peut-être la genèse de la maladie d'Alzheimer.

B. CLINIQUE

La description clinique de la maladie d'Alzheimer que l'on trouve actuellement dans chaque traité de psychiatrie ne diffère pas beaucoup de la première observation d'Alzheimer en 1906.

Selon la définition classique, il s'agirait d'une « involution présénile, aboutissant à une démence organique analogue à la démence sénile, mais présentant des traits particuliers :

1. destruction prononcée et rapide du matériel psychique,
2. faiblesse progressive de l'association,
3. troubles d'agnosie, apraxie et aphasie. »

Notons tout de suite que les termes d'« involution présénile » sont fâcheux.

En effet, il ne s'agit peut-être pas du tout d'une « involution », c'est-à-dire d'une régression tant anatomique que physiologique des organes, et du cerveau notamment, telle qu'elle apparaît dans le vieillissement. Alors qu'avec Alzheimer, les premiers auteurs voyaient dans l'atrophie de la substance cérébrale et les plaques séniles, les lésions causales de la maladie d'Alzheimer comme de la démence sénile (voyez Frey par exemple : « La maladie d'Alzheimer n'est malgré ses troubles particuliers de la parole et de la praxie pas une maladie par elle-même, mais une forme atypique de démence sénile. En ce qui concerne l'anatomie, il n'existe de distinction entre ces deux formes que dans leur localisation et leur degré. ») les auteurs plus récents ont tendance de plus en plus à ne considérer ces lésions grossières que comme des symptômes d'accompagnement, fréquents mais non forcément constants. Ils recherchent la pathogénie de la maladie d'Alzheimer non dans un vieillissement précoce et grave, mais dans un trouble, endocrinien

peut-être (thyroïdien selon Schnitzler) ou surtout dans une dégénérescence héréditaire et familiale, «conception qui ferait de la maladie d'Alzheimer non seulement un type très particulier de la démence involutive, mais une affection dépendant de tout ce groupe dans sa genèse et dans son évolution», et, plus loin (citation par van Bogært de Schaffer et Miskolczky): «La démence d'Alzheimer ne résulte pas d'un renforcement graduel de la démence sénile... Quant à l'apparition très précoce de plaques et de lésions cellulaires d'Alzheimer, tout ce que l'on peut dire, c'est que, pour des raisons encore inconnues, le processus dégénératif se déroule suivant un type que nous connaissons dans l'involution pathologique.»

Et il ne s'agit pas non plus d'une affection purement présénile. En effet, si les cas de démences décrits primitivement par Alzheimer puis par Perusini se présentaient à l'âge présénile, soit entre 52 et 63 ans, les observations faites dans la suite révélèrent des débuts d'Alzheimer souvent beaucoup plus précoces (à 28 ans chez un malade de Kufs, par exemple; voir aussi le relevé des cas fait par Urechia et Danetz en 1924) et parfois plus tardifs; de sorte que l'on décrit couramment actuellement trois variétés de maladies d'Alzheimer :

1. la variété juvénile ou précoce,
2. la variété présénile ou classique,
3. la variété intermédiaire aux deux autres, ou selon d'autres auteurs, qui nous paraissent plus logiques, la variété sénile.

C'est pourquoi nous sommes de l'avis de Kehrer que le terme présénile ne représente qu'un «Verlegenheitsausdruck für ein asylum ignorantiae» et qu'il doit être complètement abandonné.

Revenons à la description clinique de la maladie d'Alzheimer. D'après Grünthal, on peut distinguer schématiquement trois degrés

dans la maladie d'Alzheimer, correspondant en somme aux trois phases de son évolution :

1^{er} degré, léger : la maladie débute par des troubles progressifs de la mémoire et de l'attention. Apparition de négligences dans le travail, d'oublis de toutes sortes (la ménagère oublie de préparer son repas de midi, le commerçant ne retient pas les commandes de ses clients), puis d'une forme assez typique de désorientation : le malade se perd en rue, même dans sa propre ville. On signale quelques fois déjà à ce stade des crises épileptiformes et des céphalées. Dans quelques cas le malade présente tout au début une certaine asociabilité, il se renferme en lui-même, est déprimé, reste parfois désœuvré. Bien plus souvent au contraire il accuse un caractère jovial et un besoin d'extériorisation motrice (Beschäftigungsunruhe selon Herz et Fünfgeld) répétant maintes fois par jour les mêmes menus travaux superflus. Les troubles de la mémoire qui sont au premier plan du tableau primaire de la maladie amènent parfois très rapidement l'oubli de certains mots, et des troubles du langage.

Au 2^{me} stade, prédomine une désorientation complète dans le lieu, le temps et souvent même quant à l'entourage immédiat du malade qui reconnaît à peine sa famille. L'agitation incohérente s'accuse de nuit d'abord, puis de jour aussi, le malade errant et gesticulant. Il ne parvient plus à s'habiller seul, mais répète vingt fois le geste de boutonner sa veste. Les troubles du langage deviennent plus évidents, il y a de l'achoppement rappelant celui du paralytique général, et de la logoclonie rythmée.

Au 3^{me} stade, nous avons le tableau complet de la démence organique grave : déchéance intellectuelle totale, confusion et désorientation, troubles agnosiques, apractiques et aphasiques. Le malade n'exécute plus aucun geste cohérent, il ne s'extériorise que par des gestes stéréotypés et itératifs. Le langage devient incompréhensible ; la logoclonie est très marquée jusqu'au moment où le malade ne s'exprime plus que par monosyllabes ou même par cris ou grognements. Pour finir il ne subsiste qu'une vie végétative : il faut donner à manger au malade qui est gâteux, grabataire, et présente avec une rigidité généralisée l'attitude typique en flexion des membres inférieurs sur le tronc.

Cette description classique de la clinique de l'Alzheimer ne correspond cependant pas à plusieurs formes étudiées récemment.

Grünthal en 1926, dans sa remarquable étude de treize cas de maladies d'Alzheimer écrivait : « Le cours de la maladie elle-même est extraordinairement monotone. Les treize cas se ressemblent dans leur développement et leur tableau clinique au degré correspondant d'une façon absolument étonnante. Toujours apparaissent les mêmes symptômes, toujours se retrouve le même tableau d'ensemble. Même dans la littérature, je ne connais point de cas certain d'Alzheimer qui s'écarte réellement de ce tableau caractéristique. »

Mais, depuis 1926, sont apparues dans la littérature de nombreuses descriptions de cas d'Alzheimer qui « s'écartent réellement du tableau caractéristique » et qui nous obligent à douter soit du diagnostic posé, soit du cadre classique attribué à l'Alzheimer. Je veux parler ici surtout des cas de van Bogært, Mære et Smedt, de formes familiales précoces d'Alzheimer, qui sont à rapprocher des observations de Mac Menemy, Schottky, Löwenberg, von Braunnühl, Gerstmann et Sträussler ; ces derniers auteurs du reste ne

parlent pas de maladie d'Alzheimer, mais d'une maladie spéciale du système nerveux central héréditaire et familiale. Dans toutes ces observations le syndrome de la «démence d'Alzheimer» est dominé par celui des troubles neurologiques, dans le sens surtout d'une spasticité. Dans les cas van Bogært et collaborateurs, il s'agit d'une part d'une observation hérédo-familiale de démence avec paraplégie spasmodique, d'autre part d'une observation hérédo-familiale de démence avec épilepsie et clonismes. Comme le fait justement remarquer von Braunmühl : «On connaît des cas de maladie d'Alzheimer dans lesquels s'ajoutèrent, après des années, à une démence progressive des signes neurologiques dans le sens d'une paralysie spinale spastique. J'insiste : premièrement un état de démence, puis des signes neurologiques : c'est une des possibilités. Mais il existe aussi l'autre possibilité.» Et von Braunmühl nous décrit un cas d'un malade de 33 ans qui, après de nombreuses années où il avait présenté des troubles spastiques taxés de paralysie spinale, développe le tableau d'une démence progressive organique grave, type Alzheimer.

Le tableau clinique de l'Alzheimer serait donc loin d'être aussi monotone que le suggère Grünthal, ou bien plutôt il faudrait admettre que la démence d'Alzheimer n'est qu'un symptôme clinique pouvant s'associer à des syndromes neurologiques divers, faisant partie de la grande classe des hérédo-dégénérescences systématisées du système nerveux central.

C. HISTO-ANATOMO-PATHOLOGIE

En bref on peut caractériser les lésions de la maladie d'Alzheimer par la triade :

1. atrophie corticale,
2. plaques séniles,
3. lésions fibrillaires d'Alzheimer.

Mais disons tout de suite que chacune de ces lésions n'est pas en soi caractéristique de la maladie, qu'il faut ici aussi s'attacher avant tout au tableau d'ensemble, et par surcroît pouvoir toujours l'étayer d'un tableau clinique. Spielmeyer rendant hommage à Alzheimer en 1916 écrivait : « Alzheimer hat es oft nachdrücklich ausgesprochen, dass die Anatomie der Führung der Klinik bedarf. »

1. L'atrophie cérébrale, souvent visible macroscopiquement est en tout cas toujours décelable microscopiquement. Elle se présente parfois sous la forme d'un ratatinement global du cerveau remarquable surtout à la béance des sillons; d'autres fois elle est plus prononcée aux lobes postérieurs qu'antérieurs, plus rarement le contraire. Mais quoi qu'il en soit, elle est bilatérale et symétrique et se distingue en cela de l'atrophie circonscrite de Pick.

Microscopiquement, on relève une dégénérescence des cellules nerveuses, accompagnée d'une prolifération gliale. Alors que le plus souvent on décrit la dégénérescence nerveuse comme surtout localisée au cortex, des études récentes ont prouvé que dans de nombreux cas les ganglions de la base étaient aussi profondément touchés (Herz, Steck, Fünfgeld, Grünthal, Schottky,) ce qui expliquerait les troubles végétatifs des malades : insomnies, ou au contraire besoin de sommeil exagéré, perte de poids ou obésité, etc.; en outre, les travaux de van Bogært et collaborateurs que nous avons déjà cités, relatant l'association clinique de démence d'Alz-

heimer avec des para- ou quadriplégies spastiques, décrivent très exactement des lésions de dégénérescences des pédoncules cérébraux, du bulbe et des faisceaux pyramidaux.

2. Les plaques séniles. Décrites pour la première fois en 1892 par Blocq et Marinesco sous le nom de plaques sclérotiques de la névrologie, puis par Redlich en 1898 sous celui de sclérose miliaire, les plaques furent trouvées par Alzheimer et Perusini dans les premiers cas de maladie d'Alzheimer et considérées comme une des particularités histologiques de cette maladie. O. Fischer en 1907 en faisait au contraire la caractéristique de la presbyophrénie et Simchowicz l'apanage de la sénilité et tout au plus de la pré-sénilité. Mais elles n'en étaient pas l'apanage constant : Simchowicz ne parvient pas à prouver leur présence dans tous les cerveaux de vieillards qu'il examina. Et tout récemment Grünthal publiait un cas certain d'Alzheimer familial où les plaques séniles faisaient totalement défaut. En outre, on les a trouvées aussi chez des épileptiques, chez des cancéreux et même dans un cas de tuberculose pulmonaire décédé à 20 ans environ, et n'ayant présenté aucun trouble mental.

La plaque sénile est donc tout à la fois ubiquitaire et inconstante, et reste cependant un bon élément de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. En effet, si elle n'est pas une des causes du syndrome d'Alzheimer, elle n'en reste pas moins une lésion anatomique extrêmement fréquente dans cette maladie et caractéristique par son abondance et sa répartition à toute l'écorce cérébrale en général. Selon Simchowicz et Grünthal, les plaques séniles dans la maladie d'Alzheimer seraient les plus abondantes dans la corne d'Ammon et la calcarine, puis dans les lobes frontaux ; mais elles n'épargnent pas les lobes temporaux et pariétaux. Grünthal, Visser et Frets, Boumann et Bok en ont trouvé dans le striatum ; Visser et Frets dans le cervelet même et on en a décrit d'isolées dans la moelle.

3. Les lésions fibrillaires d'Alzheimer ont été considérées elles aussi comme pathognomoniques du syndrome jusqu'au jour où on les décrivit dans d'autres affections, notamment dans les démences séniles, mais aussi dans des cas tout à fait étrangers à la sénilité (un cas de paralysie spasmodique selon Schaffer). L'image de cette altération n'en évoque pas moins pour tous les histologues et les psychiatres le syndrome d'Alzheimer, auteur qui en donna le premier la meilleure description. Notons cependant qu'un des cas décrit par Alzheimer lui-même en 1911 était remarquable par l'absence des «Fibrillenveränderungen».

Elles apparaissent sous le microscope comme des filaments fortement imprégnés au nitrate d'argent et situés à l'intérieur de la cellule nerveuse. Dans un stade plus avancé, les fibrilles semblent s'agglomérer, s'accoler et présentent un arrangement en faisceaux, en gerbes, en écheveaux ou en pelotons. Enfin, il peut y avoir disparition du noyau, puis du corps cellulaire, et il ne subsiste que le peloton de neurofibrilles fortement imprégnées et frappant par ses dimensions exagérées au milieu du fin treillis accoutumé des fibrilles nerveuses.

Ces lésions fibrillaires dites d'Alzheimer sont irrégulières dans leur fréquence et leur localisation. Il semble qu'elles soient plus abondantes dans la corne d'Ammon et la calcarine, et que, dans l'écorce cérébrale, elles affectent surtout les couches 2 et 3 de l'architechtonique.

Il ressort de ce court aperçu que l'histo-pathologie de la maladie d'Alzheimer est loin d'être bien définie et caractéristique. Elle jette plus de troubles et de confusion encore dans la question déjà difficile de la place nosographique du syndrome d'Alzheimer. La clé de ce problème se trouve peut-être dans la remarque pertinente de von Braunmühl: «Dem Gehirn stehen nur einige wenige Reaktionsweisen zur Verfügung».

D. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Ainsi l'histologie ne permet pas à elle seule un diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer d'avec les affections voisines. C'est au tableau d'ensemble anatomo-clinique qu'il faut se référer pour poser le diagnostic d'Alzheimer. Nous ferons abstraction pour l'instant des formes juvéniles ou précoces de la maladie d'Alzheimer, pour y revenir dans la seconde partie de notre travail.

Si l'on considère donc la forme classique d'Alzheimer, démence grave de l'âge présénile, on conçoit aussitôt que son diagnostic différentiel doit se poser d'une part avec les démences séniles, d'autre part avec la maladie de Pick.

1. Avec les démences séniles : Pour Alzheimer lui-même, le syndrome qui porte son nom n'aurait été qu'une forme atypique et précoce de démence sénile, alors que son élève Perusini distinguait nettement les deux maladies. Dans la suite, l'appartenance de la maladie d'Alzheimer au groupe des démences séniles a fait l'objet de multiples travaux concluant les uns à cette appartenance, les autres à la distinction des deux groupes. Cliniquement cependant, chacun s'accorde à reconnaître une entité morbide bien définie dans la maladie d'Alzheimer : son début fréquent avant la sénilité, les troubles graves de la mémoire aboutissant rapidement à une déchéance plus profonde qu'elle ne l'est d'ordinaire dans la démence sénile, l'association caractéristique et précoce des phénomènes d'apraxie, agnosie et surtout aphasie avec les logoclonies, rappelant la paralysie générale bien plus que la démence sénile, les crises épileptiformes quelquefois, tout cet ensemble clinique « monotone » de Grünthal forme un tableau qui permet facilement en somme le diagnostic différentiel.

2. Au contraire le diagnostic entre les maladies de Pick et d'Alzheimer est cliniquement difficile à poser: «Il faut reconnaître que le type de démence décrit par Pick se rapproche singulièrement de la maladie d'Alzheimer». Elles apparaissent toutes deux plus ou moins précocément, aboutissant également à une démence organique grave, et présentent les mêmes symptômes en foyers (aphasie, apraxie). Quelques auteurs relatent des observations de malades considérés comme des «Alzheimer» pendant leur vie, et où l'examen anatomo-pathologique révéla une maladie de Pick, ou vice-versa (Springlova, Liebers, Divry). D'autres cas de la littérature auraient présenté une combinaison des deux maladies (Marchand, Liebers, Divry, Ley et Titeca).

Pour von Braunmühl cependant, la maladie de Pick se distingue de l'Alzheimer par une conservation plus durable du fond mental. Pour Sterz la déchéance des fonctions mnésiques et associatives aboutissant aux troubles d'aphasie, d'apraxie et d'agnosie est beaucoup plus uniforme dans le syndrome d'Alzheimer que dans la maladie de Pick, où il existe avant tout une tendance à l'accentuation du processus localisée et limitée aux lobes frontaux et temporaux, accompagnée en outre d'une déchéance intellectuelle pure.

Quoi qu'il en soit, c'est l'anatomie pathologique qui permet ici le diagnostic différentiel: l'atrophie cérébrale qui est générale et symétrique dans la maladie d'Alzheimer est circonscrite à l'un ou l'autre lobe, et surtout unilatérale, ou à prédominance d'un seul côté dans la maladie de Pick. Les lésions de dégénérescences localisées dans l'Alzheimer avant tout au lobe occipital, moins au lobe frontal, rarement aux ganglions de la base, et jamais dans la substance blanche, atteignent dans le Pick avant tout les ganglions de la base et les lobes frontaux, épargnant toujours les lobes occipitaux; il existe en outre une forte dégénérescence médullaire (Marklichtung). L'atrophie dans la maladie de Pick est tout à fait

caractéristique par son intensité réduisant la surface d'un lobe cérébral à l'aspect d'une noix, aspect qu'on ne trouve dans aucune autre affection cérébrale.

En plus, les lésions typiques de l'Alzheimer : plaques et altérations fibrillaires sont extrêmement rares dans la maladie de Pick, qui présente par contre des altérations propres : gonflements cellulaires et Silberkugel (Stief, Grünthal).

Il faut noter enfin que la maladie de Pick est depuis longtemps considérée comme une maladie héréditaire et familiale, ce qui la distinguait jusqu'à ces dernières années du syndrome d'Alzheimer, auquel on n'accordait point de place dans le groupe des hérédodégénérescences.

Il est curieux de constater en effet que si plusieurs auteurs se sont préoccupés de la question de l'hérédité, tant en ce qui concerne les démences séniles, (voir les importants travaux de Weinberger et de Meggendorfer, en 1926, précédés déjà des études de Lhermitte et Nicolas, les publications de Scheele, en 1933, et de Lange, en 1934), que pour la maladie de Pick (voir les observations de Springlova, Urechia et Mihalescu, Kufs, Stief, Scholz, Sterz, Ganz, Reich, Entres, Grünthal et von Braunmühl), on avait par contre peu recherché, jusqu'à ces dernières années, les données héréditaires de la maladie d'Alzheimer. La plupart des observations de la littérature commencent avec le récit du début de l'affection, sans un mot d'anamnèse familiale ; ou bien celle-ci est simplement signalée « sans particularité ».

Dans les nombreuses observations classiques d'Alzheimer, nous n'avons pu relever que les cas suivants présentant une anamnèse familiale intéressante :

1. Trois cas de Pérusini (1910),

Cas 1 : la mère avait présenté des crampes depuis la ménopause,

Cas 2 : un frère était imbécile,

Cas 3 : une sœur malade mentalement.

2. *Un cas de Simchowicz (1914),*

Psychopathes (mais pas de dément) dans la famille.

3. *Le cas N° 3 de Lua (1919),*

La mère aurait présenté, pendant les deux dernières années de sa vie, des troubles de la mémoire.

4. *Deux cas de maladie d'Alzheimer, relatés par Meggendorfer (1926)*

se trouvant parmi les soixante cas étudiés pour son travail sur la disposition héréditaire à la démence sénile :

L'un, avec une mère démente et une famille riche en psychopathes ;

L'autre, avec un frère et un oncle atteints de démence précoce et de nombreux psychopathes dans la famille.

5. *Un cas de Runge (cité dans le «Bumke», 1930),*

où le père était psychopathe et buveur et une sœur «nerveuse».

Dans tous ces cas, excepté peut-être celui de Lua, trop peu explicite pour qu'on puisse en tirer un argument certain, on trouve des malades mentaux dans les antécédents, mais pas de forme similaire d'Alzheimer et l'on ne peut que conclure avec Lhermitte et Nicolas : «Ce senium præcox dont l'étiologie est encore incertaine, affecte surtout les sujets dont l'hérédité psychopathique est chargée, et bien souvent cette sénilité psychique prématurée est le lot des descendants des déments séniles.»

Mais, dans les dix à quinze dernières années, des études nombreuses d'auteurs allemands, russes, hollandais et anglo-saxons, apportèrent une notion toute nouvelle de l'hérédité dans la maladie d'Alzheimer.

Schottky, en 1932, parmi les dix cas de démence présénile rapporte un cas (N° 7) d'Alzheimer certain, où le père avait présenté des troubles cliniques identiques.

Löwenberg et Rotschild (1932), dans un cas de psychose puerpérale où l'histologie révèle des lésions d'Alzheimer, notent que le père de la malade était mort dément.

Jämes (cité par Critschley, 1933) rapporte de même un cas d'apparition familiale d'Alzheimer, dont il n'y a pas d'étude histologique.

Löwenberg et Waggoner (1934) décrivent toute une famille d'Alzheimer: le père, trois filles et un fils, atteints, entre 31 et 34 ans, de troubles absolument superposables; dans deux cas, le diagnostic fut en outre appuyé par l'examen histologique.

Worster-Drought, Hill, Mac Menemy (1934) décrivent un cas de démence familiale présénile, avec paralysie spastique, rappelant la pseudo-sclérose de Jacob. L'année suivante, Robertson et Græme complétaient cette étude par la présentation de toute la famille dans laquelle on relève: la grand-mère maternelle et six de ses enfants (sur 10), la mère et trois de ses enfants (sur 7) atteints de la même démence présénile que la malade-type.

Franc (1937) présente deux cas d'Alzheimer dont quelques descendants auraient été semblablement malades.

Mac Menemy et collaborateurs (1940) ajoutent un cas d'apparition familiale d'Alzheimer: il s'agit d'un homme atteint à 46 ans de démence d'Alzheimer (diagnostic histo-pathologique positif) dont le père et les deux oncles avaient présenté les mêmes symptômes aux âges respectifs de 56, 63 et 50 ans. Le reste de la famille comptait de nombreux psychopathes.

Van Bogært et collaborateurs publient en 1940 leur étude sur les formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer accompagnées d'un syndrome de paraplégie spasmodique (famille D. C.) ou d'épilepsie avec clonismes (famille D.).

La famille D. C. présente, sur trois générations: six cas de malades déments et paraplégiques.

La famille D. présente, sur trois générations : quatre cas certains de démence d'Alzheimer avec épilepsie, et trois cas douteux.

Signalons enfin l'étude de Grünthal et Wenger parue en deux parties, la seconde en 1940 venant compléter la première de 1939, et présentant une famille où, sur deux générations, quatre membres furent atteints de démence d'Alzheimer, contrôlée histologiquement dans deux cas.

Bien que Grünthal terminât son étude par ces mots : «Damit ist der Nachweis der erblichen Verursachung für diese Erkrankung grundsätzlich erbracht», il nous paraît cependant que le nombre des publications concernant l'apparition familiale de la maladie d'Alzheimer est encore très restreint, surtout si l'on excepte les cas d'Alzheimer précoces où le syndrome démentiel n'apparaît que dans l'ombre de troubles neurologiques beaucoup plus frappants. Aussi nos observations peuvent-elles présenter un certain intérêt, puisqu'il s'agit d'une famille dans laquelle est apparu quatre fois dans trois générations le syndrome d'Alzheimer.

Tout récemment (1946), E. Essen-Möller (Stockholm) a publié l'observation d'une famille d'Alzheimer où le père, une fille et un fils sont atteints de la même maladie. Marquée par un début insidieux entre 35 et 40 ans, elle montre des altérations typiques de la mémoire, suivies de troubles du comportement et du langage. Seul le fils fut l'objet d'une observation clinique suivie d'une confirmation histo-pathologique. Il décéda à 56 ans, le père à 53 ans, la fille à 43 ans. L'auteur relève encore l'existence d'un autre fils atteint de faiblesse d'esprit congénitale qui vit encore à 64 ans, sans présenter les troubles rappelant la maladie d'Alzheimer.

NOS OBSERVATIONS

Observation 1. *François P.*

Né en 1898, à B., François P. était le sixième d'une famille de sept enfants. Fit son école primaire à B., puis entra en 1924 au service de la voie aux CFF, où il travailla comme chef d'équipe jusqu'en août 1945. Fit son service militaire dans l'artillerie de montagne, sans être jamais malade. Marié et père de cinq enfants, dont quatre sont en bonne santé et un décédé accidentellement.

Aurait de tout temps souffert de fréquents maux de tête dus aux intempéries mais, à part cela, jouissait d'une robuste santé, et d'un caractère agréable, quoique un peu « primitif ».

En 1942 environ, après le décès accidentel d'un de ses fils, François P. présente quelques troubles du caractère : il est à la fois irritable et taciturne, se renferme chez lui, souffre d'insomnies. Il aurait, aux dires de son entourage, eu des faiblesses de mémoire déjà antérieurement, mais peu apparentes.

En 1945, les troubles mnésiques sont plus accusés et gênent le malade dans l'exercice de sa profession (il oublie l'arrivée d'un train annoncé quelques instants auparavant, et stationne dangereusement sur la voie), de telle sorte qu'à la demande de ses supérieurs, il subit un examen neuro-psychiatrique (août 1945) au cours duquel l'expert note des troubles très importants de la mémoire, surtout de la mémoire des événements récents (il arrive au malade d'oublier qu'il vient de dîner ou de sortir ; il ne sait plus ce qu'il vient de lire), et des troubles manifestes de l'orientation dans l'espace (dans une ville qui ne lui est pas très familière, il ne retrouve pas la maison qu'il habite). Pas de troubles de la parole et, à part un certain ralentissement des mouvements, pas de symptômes neurologiques.

Le malade est mis à la retraite et continue de vivre à domicile où nous l'avons examiné en janvier 1946.

Status le 8 janvier 1946.

Homme de 48 ans, de constitution athlétique, avec un certain embonpoint. L'examen somatique général ne révèle rien de pathologique.

Examen neurologique : nerfs crâniens en ordre ; force et tonicité musculaires normales : réflexes tendineux, présents, normaux et symétriques. Pas de Babinski. Sensibilités superficielles et profondes bonnes. Pas de troubles de la stéréognosie. Coordination moyenne, pas d'ataxie ; Romberg négatif.

Actuellement calme, plutôt apathique même. Dort bien, mange abondamment.

A l'examen psychiatrique présente des troubles nets de la mémoire : toutes les déterminations de lieux et dates, sont imprécises ; il oublie l'un de ses frères dans l'énumération de sa famille ; il s'est perdu la dernière fois qu'il est allé lui rendre visite dans la ville voisine. — Quelle date avons-nous ? — Le 8 janvier... 96 ? ... ou 36 ? Hésite, cherche, est un peu gêné de ne pas savoir, mais reprend très vite sa bonne humeur.

Répète correctement une suite de trois chiffres, mais ne peut plus le faire après une minute. Totalement incapable de rendre compte d'un texte simple qu'il vient de lire. De cinq images correctement vues et nommées, il ne retient au bout de trois minutes que les deux premières et la dernière. Dans les descriptions d'images, se révèle un appauvrissement du vocabulaire : la description est approximative, circonstancielle, et par périphrases. On note de la persévération et de la stéréotypie.

L'écriture est enfantine. Dans l'écriture spontanée la phrase est claire et complète, mais le malade inscrit la date en omettant le mois.

Dans l'écriture copiée, le malade saute des mots et des lettres : écrit « sanedi » pour samedi.

Sous dictée, apparaît encore plus nettement l'omission des syllabes, des lettres ou des jambages, ou leur interversion : « élétritité » pour électricité, « clostitutionllemt » pour constitutionnellement.

Dans la lecture, qui est assez courante, il y a de la persévération sur la même ligne et des fautes par condensation de syllabes : lit « instruction » pour insurrection, « synode » pour symbole, « refusant » pour reffluent, « œufs » pour œuvres.

Les troubles du langage par contre sont extrêmement minimes et ne peuvent être mis en évidence facilement ; il n'y a de l'achoppement qu'à la deuxième ou la troisième répétition du mot anticonstitutionnellement ; mais le langage est plutôt lent et frappe surtout par sa pauvreté.

Il n'y a pas de troubles grossiers de la praxie. L'exécution des mouvements simples se fait correctement et sans maladresse ; ce n'est que dans l'exécution d'ordres plus compliqués, tels que feuilleter les dernières pages d'un livre et y dénombrer les réclames, ou encore cacheter une lettre, que le malade s'embrouille et devient maladroit : il compte toutes les pages du livre et étend la cire tout le long du bord de l'enveloppe. Il semble surtout qu'il ait plus de peine à comprendre l'ordre qu'à l'exécuter. Les termes difficiles (poussoir de montre) mettent plus de temps à être saisis que les autres.

D'une façon générale, le malade est approbatif, mais cependant peu suggestible : ne se laisse pas dérouter lorsqu'on lui présente comme déjà vue une image qu'il ne connaissait pas.

Les connaissances scolaires sont très diminuées ; le malade sait encore son livret, mais est incapable d'effectuer de tête la multiplication de 17×13 . L'orthographe est catastrophique ; les connaissances géographiques et historiques faibles. Sur la guerre

qui vient de se terminer, le malade ne donne que des renseignements vagues : ne sait pas trop qui s'est battu, « on se bat encore dans des pays éloignés de chez nous ... en Italie ... et plusieurs pays ! »

L'affectivité est bonne ; le malade s'émeut au rappel de la mort accidentelle de son fils il y a quatre ans : « C'était un bon garçon, oh oui, cela m'a fait du mal ! » Il est aussi très affecté de la façon dont il a été mis à la retraite ; il se sait malade cependant, mais espère et désire ardemment guérir : « Ça va déjà mieux du reste, je n'ai plus mal à la tête, je suis bien reposé maintenant ; c'était le travail n'est-ce pas, avec toutes les intempéries qu'il fallait supporter. »

Est, aux dires de sa femme, plutôt apathique et facile à diriger maintenant ; s'occupe toute la journée à de menus travaux, souvent inutiles ; notamment, craint toujours qu'il n'y ait pas assez de bois à la cuisine et va souvent tous les quarts d'heure en chercher au bûcher, oubliant qu'il vient de remplir la caisse à bois.

Nous avons examiné ce malade dans son milieu accoutumé, où il est certainement le moins désorienté et où ses troubles sont le moins apparents. Cependant, la diminution globale des facultés intellectuelles, les troubles marqués de la mémoire, surtout celle de fixation, l'ébauche des troubles du langage et de la praxie, de même que l'âge du malade, font penser à une démence présénile d'Alzheimer, au stade le plus précoce de la maladie, tel qu'il n'a pu être que rarement observé par les psychiatres pour la bonne raison que ces malades ne sont pas encore des « cas d'asile ». C'est en effet la connaissance des antécédents héréditaires de ce malade qui nous a incités à l'examiner et c'est aussi l'anamnèse familiale qui nous permet de poser de façon certaine dans ce cas, et malgré l'absence de preuves histologiques, le diagnostic de « maladie d'Alzheimer ».

Observation 2. *Adrien P.*

Frère du précédent, né en 1893 à B., le troisième enfant de la famille. Intelligent et travailleur, fit un apprentissage de jardinier et à 30 ans occupait un poste intéressant de jardinier privé en Valais. Un chagrin d'amour le fait fuir à ce moment en France où il vécut quatre ans sans donner de nouvelles à sa famille. Revint comme un vagabond au domicile paternel, mais enrichi de nombreuses connaissances dans son métier. S'installe alors à B. où il monte un commerce de jardinier-pépiniériste. Rangé et sobre, il conduisait bien ses affaires, excellent arboriculteur, il se passionnait pour son métier. Jovial et de commerce agréable, il était aimé de tous.

En 1937 environ (date à laquelle sa mère dut être internée pour troubles démentiels), soit à 44 ans, commence à perdre la mémoire, oublie les commandes de ses clients, et peu à peu tous les événements récents. Son état s'aggrave petit à petit; le malade se perd en rue, oublie d'éteindre la lumière chez lui, se lève constamment la nuit et ne retrouve plus son lit. Il doit finalement être hospitalisé. Ce malade séjourna tout d'abord un mois dans le service de médecine interne où il fut particulièrement bien examiné au point de vue neurologique et crânien: on suspectait une P.G. ou une tumeur frontale. La ponction lombaire ne révéla rien de pathologique. Le Wassermann tant dans le L.C.R. que dans le sang fut négatif, l'examen ophtalmologique normal. Les stéréoradiographies du crâne montrèrent un début d'ostéite frontale interne. Enfin un encéphalogramme pratiqué dans le service de chirurgie révéla une grosse atrophie cérébrale par des images agrandies des espaces sous-arachnoïdiens. Pas de déviation des ventricules ni de tumeur décelable radiographiquement. L'atrophie cérébrale orientant le diagnostic vers une maladie d'Alzheimer, le malade est alors transféré à l'asile de Cery.

Status général à l'entrée, le 12. 9. 1942.

Malade de constitution gracile (ressemblait à sa mère), mais en bon état général. L'examen somatique ne révèle rien de pathologique. La tension artérielle est normale. Les nerfs crâniens, la motilité, les sensibilités et la réflexivité sont en ordre. Pas d'ataxie. Léger trémor digital. Le malade est calme, euphorique, complètement désorienté dans le temps et le lieu. Ne se rappelle pas sa date de naissance, et se croit dans un poste de jardinier près de Genève. Nie avoir perdu la mémoire: « Il n'y a que les dents qui le chicanent; il lui faudrait un dentier ». Confabulation qui lui sert à masquer son défaut intellectuel dont il se rend compte en partie. Il sait nommer plusieurs variétés de fleurs; mais devant certaines sortes, il n'arrive pourtant pas à trouver le nom exact, s'énerve un peu à le chercher et se console rapidement en parlant de « ses dents ».

La mémoire de fixation est déficiente; ne parvient pas à répéter une suite de plus de trois chiffres; sur cinq objets rapidement présentés, en retient quatre immédiatement; dix minutes plus tard, ne se souvient plus de rien. Absolument incapable de résumer un texte qu'il vient de lire. Il y a de l'achoppement à la lecture, et il ne respecte pas la ponctuation.

L'écriture spontanée, enfantine, est très lente: il met une heure pour écrire quatre lignes. A l'écriture dictée, saute des mots. A l'écriture copiée, il met trente-cinq minutes pour copier trois mots, mais le fait correctement.

Le langage est assez peu troublé, à part l'achoppement à la lecture; pourtant on relève une perturbation telle que « varicelle » pour varicocèle.

Présente une apraxie idéomotrice peu marquée, mais décelable par l'épreuve des trois papiers. Les gestes simples sont correctement exécutés.

En résumé: état démentiel caractérisé par une désorientation complète dans le temps et le lieu, diminution considérable de la mémoire de fixation, abolition de la fonction de synthèse; aphasie amnésique légère. Par moments, conscience de sa diminution. Tendance à la persévération et à la confabulation. Euphorie niaise.

Evolution.

Au cours des mois suivants, l'état du malade empire: les troubles du langage surtout s'accusent: le malade bégaye, prononce des phrases incomplètes; persévération sur certains mots, langage souvent monosyllabique, et parfois incompréhensible, toujours vague, et très appauvri de vocabulaire.

Il apparaît, en décembre 1944, de l'agitation motrice; le malade brasse continuellement sa literie, puis se met à la déchirer. Veut à chaque instant se lever de son lit, où il est maintenu parce qu'il est devenu gâteux et incapable de se nourrir lui-même. Mène finalement une vie purement végétative: gros amaigrissement; se tient en position recroquevillée et spastique dans son lit. Décès le 28 janvier 1945 par broncho-pneumonie terminale sur un état de cachexie grave.

L'autopsie fut pratiquée à l'asile de Cery le 29 janvier 1945. Les organes thoraciques et abdominaux présentaient en résumé les lésions suivantes: adhérences pleurales; emphysème pulmonaire; broncho-pneumonie de la base gauche, avec hypostase; bronchite purulente. Stase hépatique et rénale; fibrose de la rate.

Ouverture du crâne: dure-mère un peu épaissie mais non adhérente à la calotte. Pie-mère lisse. Passablement de liquide clair dans les fosses cérébrales postérieures. Artères de la base pas spécialement indurées. Poids total du cerveau: 1355 grammes.

Observation 3. *Henriette P.-W.*

Mère des deux précédents. Née en 1860 et élevée à B., y épousa François P. dont elle eut sept enfants entre 1889 et 1901. Jouissait d'une bonne santé, mais ses enfants se rappellent qu'elle se plaignait parfois de céphalée. Était une femme douce, calme et travailleuse.

Vers la cinquantaine environ présenta des pertes de mémoire. Oubliait parfois de préparer les repas de sa famille, ou s'en allait à des heures inaccoutumées à son « plantage », croyant toujours y avoir à faire. Quitte sa maison pour retourner dans celle de ses parents où elle se croit encore domiciliée.

Les troubles s'accroissent petit à petit. Vers 65 ans, elle est tout à fait désorientée, se perd dans son village, néglige les travaux du ménage les plus simples, se lève la nuit ou à la pointe du jour sans raison, soi-disant pour « faire son ménage » et présente de l'agitation incohérente. De douce qu'elle était auparavant, devient grincheuse et pénible.

Ne peut finalement plus même s'habiller seule, il faut lui donner à manger, elle oublie d'aller aux toilettes et devient gâteuse, de sorte que son mari se décide à demander l'avis d'un médecin qui fait admettre la malade à l'asile de Cery le 30 juillet 1927.

Status général à Cery.

Malade petite et maigre, au physique nettement sénile, présentant un léger souffle cardiaque.

Le status neurologique comprend une spasticité très marquée de tous les muscles, limitant les mouvements passifs; la malade marche à petits pas. Les réflexes tendineux sont difficiles à déclencher, mais présents. Pas de Babinski. Réflexes pupillaires normaux. Sensibilité semble présente, mais l'état de démence de la malade ne permet pas un examen précis.

Désorientée totalement dans le lieu, le temps et quant à son entourage. Incapable de dire son âge, ni la date actuelle, encore moins où elle se trouve et pourquoi.

Ne se rappelle pas qu'elle est mariée, ni si elle a des enfants. Suggestible et euphorique facilement.

Ne parvient pas à lire un texte simple; en accuse « ses yeux », reconnaît des images, mais ne parvient pas à leur donner un nom, ou bien donne une explication paraphrasée. D'une façon générale, répond par des phrases courtes, souvent monosyllabiques, frappant par leur pauvreté de vocabulaire et les stéréotypies.

.. Présente à l'arrivée une forte agitation motrice qui se calme un peu dans la suite. Gâteuse par intermittences.

La démence s'accroît rapidement, rendant tout examen des fonctions pratiques et gnosiques impossible. Le langage devient de plus en plus rare, et quasi jamais spontané. Ne prononce plus aucun mot intelligible, se tapote le corps et les bras en répétant « tété... » ou marmonne à voix basse « papapa... » Saisit souvent les draps d'une main et les secoue avec de petits mouvements rythmés, ou encore frotte continuellement son édredon comme pour en faire la lessive.

Complètement alitée, à cause de son gâtisme, elle cherche souvent à sortir de son lit et erre en trébuchant dans les chambres.

Au stade ultime, présentait une contracture en flexion des bras et des jambes; position en chien de fusil pendant des semaines. Pas de Babinski, réflexes tendineux faibles. Cachexie.

Décès par broncho-pneumonie le 5 janvier 1932.

L'autopsie fut pratiquée à Cery le 5 janvier 1932, et confirma le diagnostic de broncho-pneumonie comme cause de décès.

Crâne: dure-mère lisse, non adhérente. Artères de la base tendres. Poids du cerveau: 900 grammes. Atrophie macroscopique des circonvolutions et du noyau caudé et dilatation ventriculaire.

Observation 4. *Georges W.*

Père de la précédente, présenta vers la cinquantaine des troubles de la mémoire. Était agriculteur et s'en allait à toute heure du jour, ou même de la nuit, errer dans ses champs, se perdant parfois et ne trouvant plus le chemin de son domicile.

Il serait mort à 60 ans environ au cours d'une de ses fugues : on le trouva couché au milieu d'un de ses champs et on pensa qu'il y avait fait une insolation.

Ce cas ne fut pas examiné médicalement, et seule l'anamnèse familiale et les récits des petits enfants permettent de déduire qu'il s'agissait chez Georges W. d'une affection semblable à celle qui atteignit plus tard sa fille, puis deux de ses petits-fils.

Notons en passant que les trois cas ayant donné lieu à une étude clinique approfondie représentent trois degrés différents de la maladie d'Alzheimer, et que si François P. nous donne l'image d'un Alzheimer à peine débutant, son frère Adrien présentait à son arrivée à Cery un syndrome déjà bien établi de la maladie dans son degré moyen, alors que la mère, Henriette P.-W., était atteinte déjà à l'entrée à Cery de la forme grave quasi terminale de la maladie d'Alzheimer.

Nous avons naturellement recherché d'autres cas de maladie d'Alzheimer dans cette famille et sommes arrivés à dresser, grâce à la complaisance d'un des frères de nos malades, un tableau généalogique très précis et étendu de la famille P.-W., qui cependant ne nous apprend absolument rien de neuf. Les quatre cas qui font l'objet de notre étude sont les seuls actuellement décelables de maladie mentale dans les familles P. et W., même en étendant nos recherches à quatre générations et à tous les collatéraux.

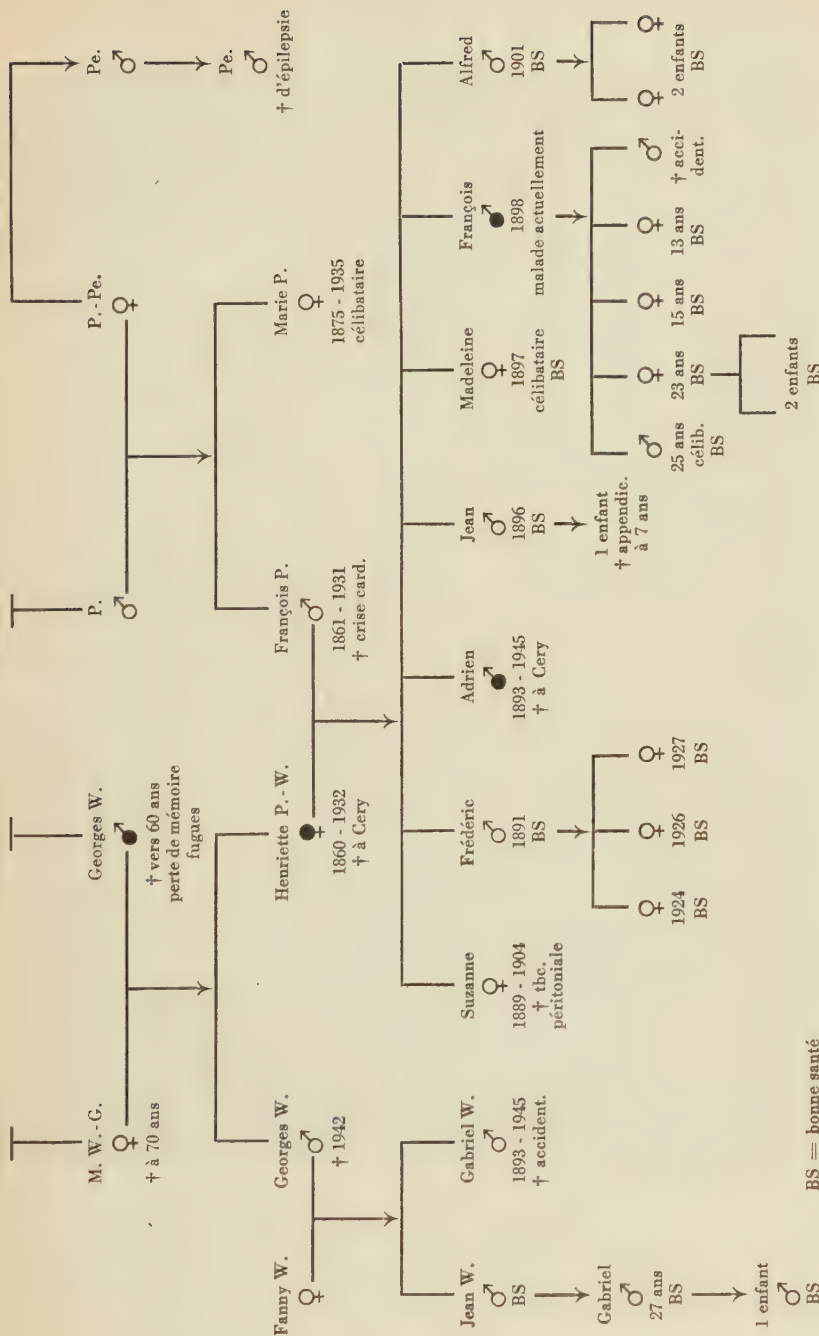
Nous donnons cependant ci-après le tableau généalogique succinct de nos quatre malades que nous désignons par un cercle noir, en opposition avec les membres sains de la famille, que nous désignons d'un cercle blanc.

Famille G.

Famille W.

Famille P.

Famille Pe.



BS = bonne santé

Il nous reste encore à appuyer le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer que nous avons posé pour nos quatre malades, par l'examen histo-pathologique des deux cas décédés à l'asile de Cery.

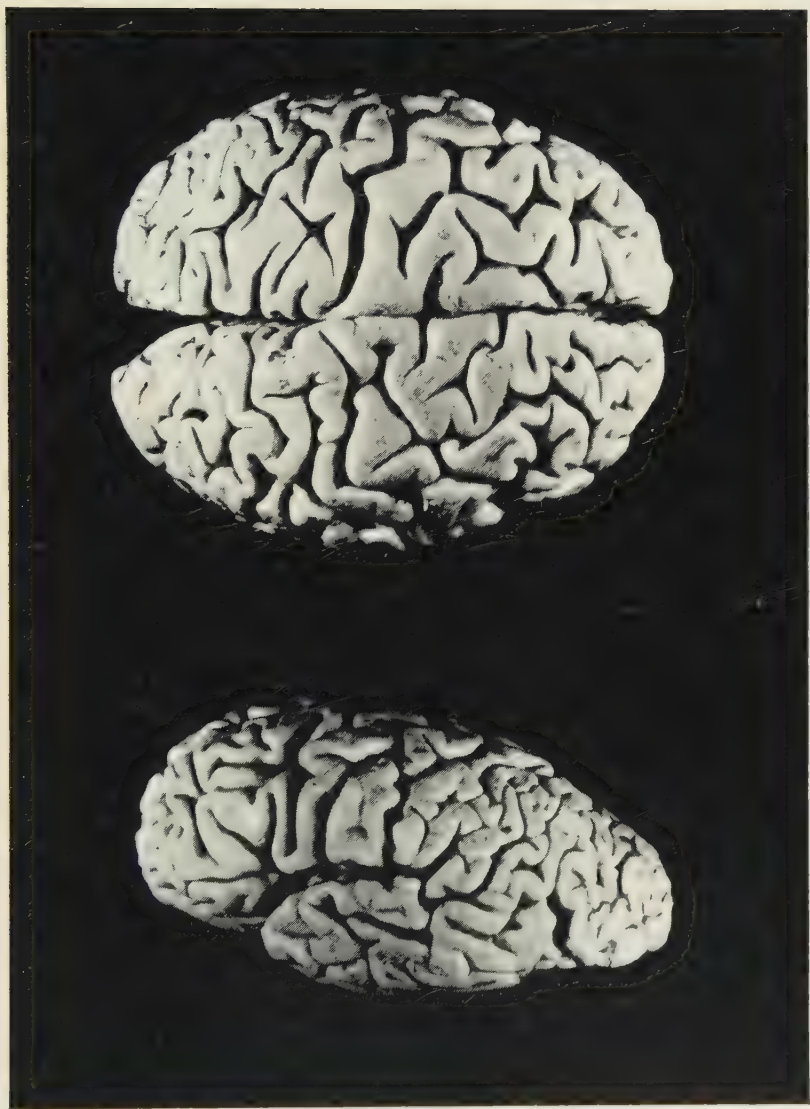
Malheureusement, il ne nous a pas été possible de procéder à un examen systématique, ni surtout comparatif des deux cerveaux.

En effet, M^{me} Henriette P.-W. est décédée en 1932. Des coupes histologiques furent pratiquées pour montrer l'existence, à côté de l'atrophie du cortex (coloration de Nissl), de plaques séniles nombreuses et de lésions fibrillaires d'Alzheimer typiques (imprégnations à chaud selon Ramon y Cajal). Ces préparations histologiques furent cependant soigneusement conservées, mais en quatorze ans, on ne s'étonnera pas qu'elles aient « pâli » et qu'on n'en puisse plus tirer aujourd'hui de renseignements concernant la structure fine du cerveau.

D'autre part, nous avons procédé nous-mêmes aux coupes histologiques du cerveau d'Adrien P. décédé en janvier 1945 et dont le cerveau fut conservé « in toto » dans le formol jusqu'en octobre 1945. Nous nous sommes bornés à prélever en divers endroits du cerveau quelques fragments que nous avons traités par l'inclusion à la paraffine, les coupes sériées et l'imprégnation au nitrate d'argent sur coupes selon la méthode de Bielchowski, modifiée par Landau (imprégnation au nitrate d'argent, puis à l'argent ammoniacal, réduction par le formol, sous contrôle du microscope, coloration de fond, au chlorure d'or, réduit par l'hyposulfite de soude).

Quelques coupes furent colorées sur bloc et traitées à congélation, mais ne nous donnèrent pas de meilleur résultat. Enfin, nous avons fait quelques colorations de Nissl, et quelques « soudans » pour les graisses.

Les résultats nous ont paru suffisants pour appuyer notre diagnostic et apporter toute la certitude voulue à la présentation de notre « famille d'Alzheimer ». Les voici :



Photographies du cerveau d'Adrien P. montrant
l'atrophie du cortex.

Cas 2 : *Adrien P.*

Le cerveau présente une atrophie visible macroscopiquement, plus prononcée aux lobes occipitaux qu'aux lobes frontaux, les sillons sont béants, les circonvolutions comme ratatinées.

Sur les coupes histologiques colorées par la méthode de Nissl, on est frappé par la raréfaction des cellules nerveuses du cortex et le bouleversement de l'architectonique.

Les imprégnations selon Bielschowski modifié par Landau, que nous avons pratiquées plus systématiquement révèlent :

— Dans la circonvolution frontale supérieure : plaques séniles fréquentes, mais moins abondantes que dans les lobes occipitaux par exemple et plus irrégulièrement réparties. Très belles lésions fibrillaires d'Alzheimer.

— Dans le Rolando : sur les deux lèvres du Rolando, mais plus dans l'écorce sensitive que motrice, nombreuses plaques séniles se rassemblant surtout dans le fond des sillons. Belles et abondantes lésions neurofibrillaires d'Alzheimer.

— Dans la circonvolution temporale inférieure : très nombreuses plaques séniles formant un semis surtout dans les couches 3 à 7 de l'écorce, plus clairsemées dans les couches 1 à 3 ; quelques rares plaques à l'orée de la substance médullaire. Les plaques sont aussi plus abondantes dans le fond des sillons qu'au vertex des circonvolutions. Plusieurs lésions neurofibrillaires d'Alzheimer.

— Dans la calcarine et l'écorce occipitale : les plaques séniles sont abondantes aussi, en semis, mais très petites et de structure très fine. Les lésions fibrillaires d'Alzheimer sont rares.

— Dans la corne d'Ammon : plaques séniles certaines, mais très irrégulièrement réparties, faisant totalement défaut à quelques endroits, en général de structure fine, mais il y a aussi des formes en « grains d'actynomycose » typiques avec les crosses et l'aire vide.

Quelques lésions neurofibrillaires, peu typiques, aux endroits où la cytoarchitectonique est la plus bouleversée.

— Dans le corps strié et la couche optique : plaques séniles présentes par places dans le putamen seulement ; les lésions neurofibrillaires d'Alzheimer sont par contre abondantes.

— Dans le cervelet : pas de plaques séniles, ni aucune lésion neurofibrillaire. L'atrophie de la couche des cellules de Purkinje dont parlent certains auteurs ne nous a pas paru nette, et nous n'avons trouvé qu'une seule image rappelant les « torpédo » de Boumann.

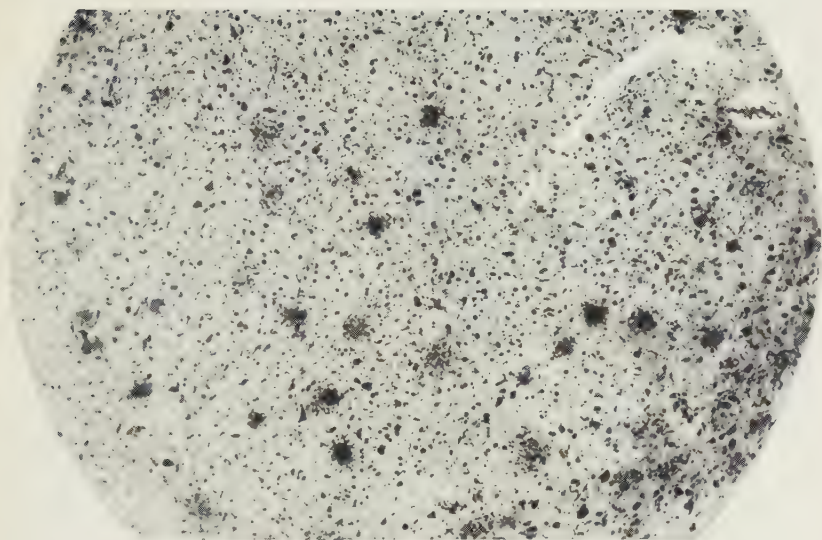
— En outre, nous avons trouvé dans la corne d'Ammon quelques cellules présentant la dégénérescence granulo-vaculaire de Simchowicz ; et les colorations au soudan nous ont montré de très belles images de dépôts lipoidiques dans l'écorce, et uniquement là, se présentant de façon tout à fait analogues aux plaques séniles et faisant penser aux placards d'acides gras de Tinel, Laignel Lavastine, qui, pour d'autres auteurs, seraient des artéfacts.

Cas 3 : *Henriette P.-W.*

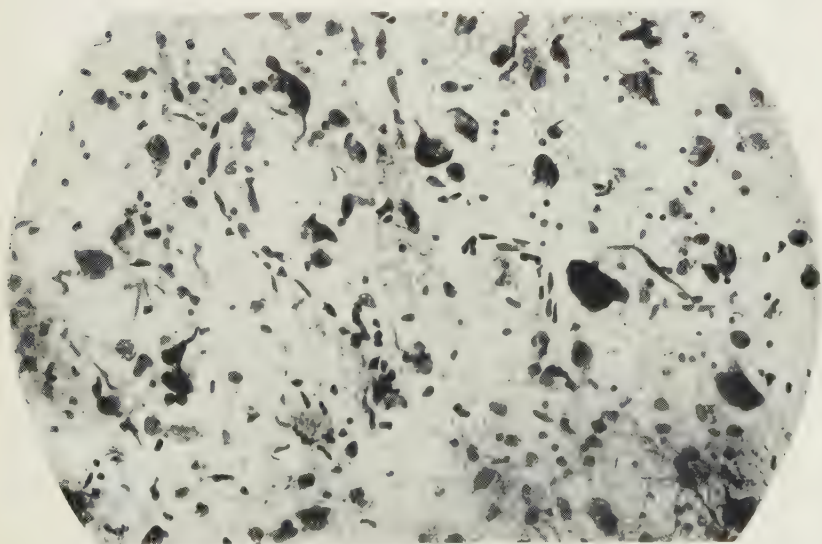
A l'autopsie, faite en 1932, on signalait l'atrophie visible des circonvolutions et du noyau caudé, ainsi que la dilatation des ventricules latéraux.

La plupart des préparations histologiques qui furent mises à notre disposition étaient « passées », « fanées », notamment les colorations de Nissl, et il est impossible d'affirmer au vu de ces coupes, une atrophie microscopique de la substance nerveuse.

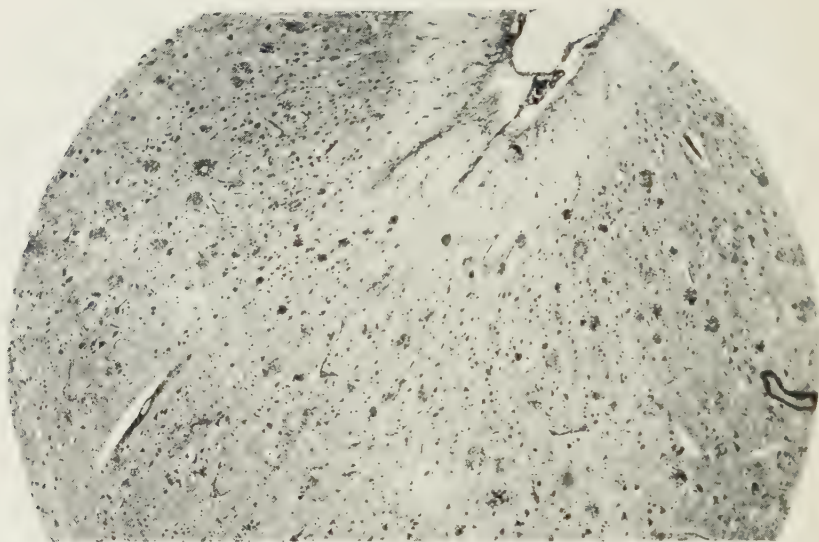
Par contre, il subsiste trois ou quatre coupes imprégnées au nitrate d'argent selon la méthode du « Cajal chaud » qui révèlent de très belles plaques séniles typiques à différents endroits de l'écorce, et surtout abondantes au niveau de la corne d'Ammon.



Henriette P. (Cajal, chaud. faibl. gross.)
 Région de l'Hippocampe : nombreuses plaques séniles

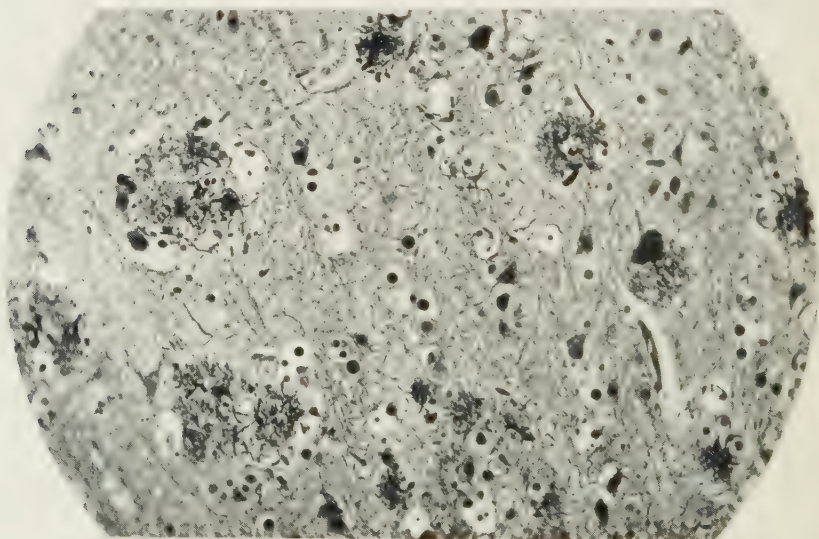


Henriette P. (Cajal, chaud, fort gross.)
 Hippocampe avec lésions fibrillaires d'Alzheimer



Adrien P. (Soudan, faibl. gross.)

Sillon temporal : nombreux placards d'acide gras à la place des plaques séniles



Adrien P. (Bielschowski, fort gross.)

Corne d'Ammon : nombreuses plaques séniles

De même les lésions fibrillaires d'Alzheimer sont abondantes et très reconnaissables dans cette même région.

Nous relevons dans les deux cas examinés anatomiquement l'atteinte des noyaux centraux. Dans le cas de la mère l'atrophie du noyau caudé était macroscopiquement marquée. Dans le cas du fils, des lésions microscopiques typiques sont relevées au putamen. Cette atteinte des noyaux de la base peut expliquer l'état de contracture terminale présentée par les deux malades. La maladie d'Alzheimer, comme la maladie de Pick et celle de Huntington se présentent ainsi comme des affections cortico-striées au moins dans les cas les plus développés.

Nous ne pensons pas être trop présomptueux en affirmant qu'il s'agit ici de quatre cas de maladie d'Alzheimer absolument typiques et classiques. Il serait d'un très grand intérêt de suivre l'évolution de cette famille, où nous avons pu jusqu'à présent constater l'apparition de la maladie dans trois générations successives. Pour le moment, relevons que les troubles sont apparus chez le grand-père maternel vers la cinquantaine et qu'il est décédé à 60 ans sans avoir été hospitalisé. La mère a présenté les premières manifestations vers 50 ans, a dû être internée vers 65 ans et décéda seulement à 72 ans, avec un état terminal classique et une atrophie très marquée du cerveau. Les deux fils montrent déjà des troubles de la mémoire dans la quarantaine, doivent être internés à 49 ans, et l'un décède à 52 ans. Il y aurait donc chez eux une apparition plus précoce et une évolution plus rapide que chez la mère et le grand-père.

Cette apparition familiale de la maladie d'Alzheimer, comme nous l'avons vu plus haut, n'est pas unique dans la littérature et notre travail n'apporterait rien de nouveau si les cas précités con-

cernaient tous des formes classiques d'Alzheimer. Mais précisément, parmi les dix travaux que nous avons signalés, il en est trois qui rapportent un syndrome démentiel ne faisant figure que de symptôme accessoire à côté de troubles neurologiques de premier plan (spasticité, clonismes, etc.) et bien que van Bogært pense devoir faire rentrer ces cas dans les formes précoces d'Alzheimer, cette interprétation nous oblige pour le moins à distinguer, avec Löwenberg et Waggoner des cas plus ou moins typiques d'Alzheimer, et à différencier trois types :

1. type présénile où, selon L. et W., l'hérédité ne serait pas connue,
2. type intermédiaire, à hérédité prouvée, par les cas de L. et W. précisément,
3. type juvénile, où l'hérédité n'était pas encore connue à l'époque de l'article de L. et W., mais dans lequel entrerait des cas familiaux de van Bogært.

Nos quatre cas font partie évidemment du type présénile, où l'hérédité n'était pas encore reconnue comme facteur étiologique lors des études de L. et W.

Trois autres observations n'apportent pas de contrôle histologique à l'appui du diagnostic et sont trop incomplètes pour qu'on en puisse tirer une assurance quant à l'hérédité.

Il ne reste donc, à notre connaissance, que quatre observations précédant la nôtre, soit celles de Schottky, de Mac Menemey et collaborateurs, de Grünthal et Wenger, et d'Essen-Möller rapportant des cas familiaux de démence d'Alzheimer pure à l'âge présénile.

Le mode de transmission héréditaire direct, que nous relevons dans nos cas, les rapproche des observations mentionnées ci-dessus, surtout de celles d'Essen-Möller qui émet l'opinion qu'il s'agit d'une hérédité dominante.

Alors qu'il était aisé et logique de rapprocher les formes juvéniles et intermédiaires de maladie d'Alzheimer ayant présenté en même temps des troubles neurologiques tels qu'une spasticité ou une ataxie, des grands syndromes hérédo-dégénératifs (chorée de Huntington, atrophie cérébelleuse, maladie de Pick, amyotrophie bulbaire et spinale, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Leber) et de les faire entrer dans la classe des atrophies cérébrales systématiques et héréditaires de Spatz (ou des abiotrophies héréditaires de L. Marchand) il était jusqu'à maintenant plus hasardeux d'affirmer que la forme classique présénile de démence d'Alzheimer reconnaissait elle aussi une étiologie familiale.

CONCLUSION

Il résulte de notre étude et de l'observation de quatre cas de maladie d'Alzheimer se produisant dans trois générations successives, que par ses caractères anatomiques (localisation corticostriée) et par son hérédité dominante, elle se range dans les grands syndromes hérédo-dégénératifs du système nerveux.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRETT Albert: Zentralblatt 8, 1914, p. 209. — BISCHOF G.: Zsch. f. g. N. u. P. 167, 1939, p. 105. — BOGÆRT L. van; MÆRE M.; de SMEDT E.: Monatschrift der Neur. 102, 1940, p. 249. — BRAUNMÜHL et LEONHARD: Zsch. f. g. N. u. P. 150, 1934, p. 209. — CLAUDE H. et LHERMITTE: Encéphale 9, 1910, p. 177. — CUEL Jean: Paris, 1924, thèse N° 539. — DIVRY et MOREAU: Encéphale, 1934, vol. 2, p. 707. — DIVRY, LEY et TITECA: Ztbl. 78, 1936, p. 496. — DIVRY P.: Ztbl. 95, 1940, p. 228. — ESSEN-MÖLLER E.: Acv. psychiatr. et Neurol., 1946, vol. XXI, p. 233. — FLÜGEL: Ztbl. 55, 1930, p. 287. — FRANC D. B.: Ztbl. 86, 1937, p. 680. — FRETTS und DONKERSLOOT: Ztbl. 34, 1923, p. 496. — FUNFGELD E.: Ztbl. 48, 1928, p. 104. — GERSTMANN, STRÄUSSLER, SCHEINKER: Zsch. f. g. N. u. P. 154, 1936, p. 736. — GRÜNTAL E.: Zsch. f. g. N. u. P. 101, 1925, p. 128. — GRÜNTAL: Zsch. f. g. N. u. P. 139, 1931, p. 464. — GRÜNTAL E. et WENGER: Monatschrift Psych. 101, 1939, p. 8. — GRÜNTAL et WENGER: Monatschrift 102, 1940, p. 302. — GRÜNTAL A.: *Handbuch der Geisteskrankheiten-Bumke*. Band XI, Teil VII, p. 646, 1930. — GRÜNTAL A.: Zsch. f. g. N. u. P. 129, 1930, p. 350. — JERVIS, GEORGE A. and SOLTZ, SAMUEL E.: Ztbl. 83, 1937, p. 351. — KEHRER: Ztbl. 25, 1921, p. 1. — KRAPF E.: Ztbl. 60, 1931, p. 709. — LÖWENBERG and ROTSCHILD D.: Ztbl. 63, 1932, p. 87. — LÖWENBERG and WAGGONER R. W.: Ztbl. 73, 1934, p. 344. — MENEMEY Mac, WORSTER-DROUGHT C., FLIND J. and WILLIAMS H. G.: Ztbl. 96, 1940, p. 686. — MALAMUD, William et K. LÖWENBERG Alzh. disease: Ztbl. 53, 1939, p. 631. — MARCHAND L.: *Maladies mentales*. Paris, 1939, A. Legrand, éditeur. — MEGGENDORFER F.: Zschr. f. g. N. u. P. 101, 1926, p. 387. — ROBERTSON E. and GRÆME: Ztbl. 74, 1935, p. 517. — ROTSCHILD D.: Ztbl. 75, 1935, p. 447. — SPATZ H.: Ztbl.: 90, 1938, p. 518. — SPRINGLOVA: Ztbl., 1927, p. 135. — STECK: Arch. S. Psychiatr., 1927, XIX, p. 202. — WEINBERGER: Zschr. f. g. N. u. P. 106, 1926, p. 701. — WORSTER-DROUGHT T. R., HILL and MENEMEY W. H.: Ztbl. 69, 1934, p. 783.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	7
Historique	9
Clinique	13
Histo-anatomo-pathologie	19
Diagnostic différentiel	23
Nos observations	29
Conclusion	45
Bibliographie	46

